

# АНТИКОАГУЛАНТНА ТЕРАПИЯ ПРИ ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ

При пациентите с предсърдно мъждане (ПМ) е компрометирано качеството на живот независимо от съпътстващото кардиоваскуларно състояние. ПМ е асоциирано с по-висока сърдечно-съдова заболеваемост и увеличена смъртност, дължаща се на внезапна смърт, сърдечна недостатъчност (СН) и инсулт. 10-40% от пациентите с ПМ се хоспитализират всяка година. Левокамерната (ЛК) дисфункция се среща при 20-30% от всички пациенти с ПМ. ПМ причинява или задълбочава ЛК дисфункция при много пациенти с ПМ, докато други имат напълно запазена ЛК функция въпреки дълготрайното ПМ. 20-30% от всички инсулти се дължат на ПМ. Нараства броят на пациентите с инсулт, които са диагностицирани с „тихо“, пароксизмално ПМ.



г-р Константин  
Костов, ум

Медконсулт,  
гр. Плевен

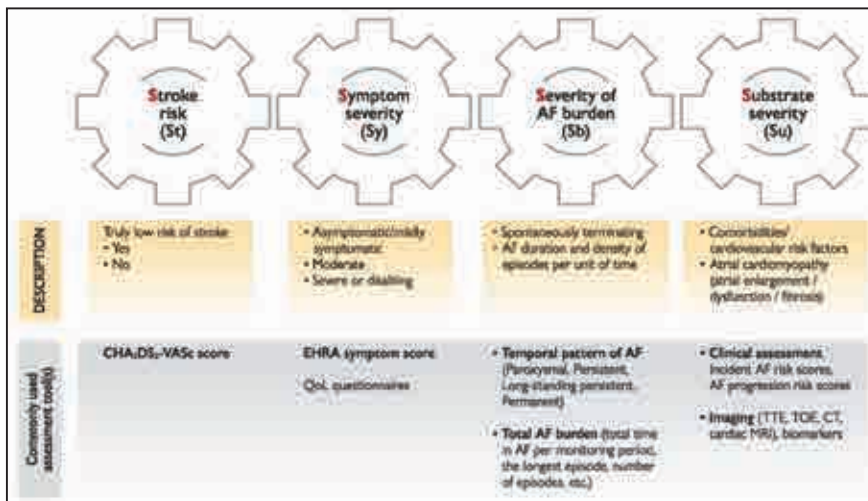
Смята се, че всеки трети европеец ще развие предсърдно мъждане (ПМ), което е свързано с удвоен риск от смърт при жените и 1.5-кратно увеличение на риска при мъжете. Над 60% от пациентите с ПМ съобщават за значително влошено качество на живот. При пациентите с ПМ честотата на когнитивния спад и деменцията са с 50% по-високи в сравнение с общата популация<sup>[1]</sup>. Предсърдното мъждане е най-честата аритмия при болни със сърдечна недостатъчност (СН) независимо от съпътстващата левокамерна фракция на изтласкване (ФИ); като увеличава риска от тромбоемболични усложнения (особено инсулт) и може да наруши сърдечната функция, водейки до влошаване на симптомите на СН. Инцидентната СН, провокирана от ПМ, е свързана с по-благоприятна прогноза, но новопоявилото се ПМ при пациент с установена СН е свързано с по-лоша прогноза, вероятно защото, от

една страна, е маркер за по-тежка болест, а от друга страна – нарушава сърдечната функция<sup>[2]</sup>. Според *Sharma AK и съавтори* ПМ и ЗСН са много чести състояния, които предразполагат едно към друго, имат общи рискови фактори (РФ) и са причина за заболяемост и смъртност сред общата популация. Тези състояния имат обща патофизиология, която включва структурно и електрическо ремоделиране, дисрегулация на вътреклетъчния калций и невроендокринни механизми, както и обща генетична основа. Авторите обсъждат връзката между ПМ и застойната сърдечна недостатъчност (ЗСН), като разглеждат и резултатите от Фрамингамското проучване<sup>[3]</sup>. В голяма кохорта от пациенти от Фрамингамското проучване, 26% от пациентите с диагностицирано за първи път ПМ имат данни за ЗСН като съпътстваща диагноза и 16% от останалите контингент развият СН в период на

проследяване от 5.6 години. Сред пациентите, които развият ЗСН, 24% са имали предишна или съпътстваща диагноза на ПМ и 17% са развили ПМ през последващия период на проследяване от 4.2 години. Честотата на ЗСН е 3.3% годишно при пациентите с ПМ, а честота на новопоявило се ПМ при пациенти със предхождаща ЗСН е 5.4% годишно<sup>[3]</sup>. Според *Sharma AK и съавтори*, въпреки че познати генетични типове играят важна роля в развитието на ПМ и ЗСН при много индивиди, мнозинството от случаите с ПМ и ЗСН са вторични усложнения на други сърдечни състояния. Възрастта, мъжкият пол, артериалната хипертензия (АХ), метаболитният синдром, захарният диабет (ЗД), алкохолната консумация, тютюнопушенето, неврохормоналната активация, възпалението, хипертиреоидизмът и хирургичните интервенции са най-честите фактори, които повишават риска за развитието на ПМ и ЗСН<sup>[4,5]</sup>.

## Ключови гуми:

предсърдно  
мъждане, рискови  
фактори, инсулт,  
перорални  
антикоагуланти



фигура 1:

Описание на ПМ на базата на 4S-AF схемата

Сърдечните РФ включват:

- Ишемична болест на сърцето (ИБС) с всички РФ за коронарна болест (КБ).
- Клапни сърдечни болести.
- Левокамерна систолна и диастолна дисфункция.
- Миокардит и инфилтративна кардиомиопатия.

Независим РФ за ПМ са повишените нива на С-реактивен протеин<sup>[6]</sup> и повишените нива на хомоцистеин<sup>[7]</sup>, както субклиничният и клиничният хипертиреоидизъм<sup>[8]</sup> и асимптомната ЛК дисфункция. ПМ и ЗСН имат много общи РФ, които се простират далеч над предразполагащите състояния. Комплексни клетъчни, молекулярни, неврохормонални, структурни и електрофизиологични процеси са свързани с повишаване риска за двете състояния. Пациенти с хронична СН и перманентно ПМ имат по-лоша прогноза от тези в синусов ритъм, но това се обяснява до голяма степен с по-напредналата възраст и тежестта на СН<sup>[9,10]</sup>. Sharma A. и съавтори, които анализи-

рат данните при над 200 000 пациенти със СН, включени в The Guidelines-Heart Failure Registry (GWTG-HF), по отношение на сърдечните коморбидности установяват тенденция към увеличаване честотата на ПМ от 32 на 37% при пациенти със СН<sup>[3,11]</sup>.

Ръководството на Европейското кардиологично дружество от 2020 г. представлява промяна на парадигмата от конвенционалната класификация на предсърдно мъждане към цялостна, структурирана характеристика, фокусирана върху пациента. Новостта, внесена от ръководството за 2020 г., е предложението за описване на предсърдното мъждане на базата на 4S-AF схемата (Stroke risk, Symptom severity, Severity of AF burden, Substrate severity), като се вземе предвид рискът от инсулт, тежестта на симптомите, тежестта на стадия на ПМ и тежестта на патофизиологичния субстрат<sup>[1]</sup>. Ръководството предоставя резултати за количествено определяне на тяхната степен, позволявайки характеризирането на пациента от самото начало и про-

следяването му по време на еволюцията на ПМ (Фиг. 1).

Предсърдното мъждане е най-честото нарушение на сърдечния ритъм и увеличава риска от инсулт с пет пъти. Според новото ръководство от 2020 г. на Европейското кардиологично общество (ESC), разработено в сътрудничество с Европейската асоциация по кардиоторакална хирургия (EACTS) и публикувано в European Heart Journal, пациентите с аритмии трябва да вземат решение относно плана за лечението им съвместно със своите лекари, като се предлага контрол на предсърдно мъждане въз основа на концепцията ABC<sup>[1]</sup>.

Ръководството на ESC за предсърдно мъждане от 2016 г. въведе концепцията за петте области на структуриран, интегриран подход към грижите и лечението на пациентите с ПМ<sup>[12]</sup>.

Концепцията ABC (Atrial Fibrillation Better Care) в ръководството ESC 2020 е продължение на този подход, с цел подобряване на структурираното лечение на пациенти с предсърдно мъждане и подобряване прогнозата<sup>[1]</sup>:

- "А" (антикоагулация/превенция на инсулт) – включва профилактика с орални антикоагуланти, за предпочитане НОАК, за предотвратяване на инсулт, освен при пациенти с нисък риск.
- "Б" (по-добър контрол на симптомите) – отнася се до контрола на ритъма и сърдечната честота чрез медикаментозно и/или интервенционно антиаритмично лечение.
- "С" (контрол на риска за сърдечно-съдови заболявания и коморбидност) – контрол на други състояния като високо кръвно налягане и

таблица 1

ТОЧКОВА СИСТЕМА НА БАЗАТА НА РИСКОВИ ФАКТОРИ CHA2-DS2-VASC

РРФ	Точки
Застойна СН/ЛК дисфункция	1
Хипертония	1
Възраст >75 год.	2
ЗД	1
Предишни: Инсулт, ПНМК, Тромбемболизъм	2
Съдова болест (МИ, ХАНК, Атеросклеротична плака)	1
Възраст 65-74 год.	1
Пол (женски)	1
<b>Максимален брой</b>	<b>9</b>

таблица 2

МОДИФИЦИРАНА СКАЛА ЗА ОЦЕНКА НА СИМПТОМИТЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПМ (ЕНРА)

ЕНРА score	Симптоми	Описание
1	Няма	ПМ не предизвиква симптоми
2a	Леки	Обичайната физическа активност не се повлиява от симптомите, свързани с ПМ
2b	Умерени	Обичайната физическа активност не се повлиява от симптомите, свързани с ПМ, но пациентът е обезпокоен
3	Тежки	Обичайната физическа активност не се повлиява от симптомите, свързани с ПМ
4	Инвалидизиращи	Физическата активност е силно ограничена до невъзможност

начин на живот (физическа активност с умерена интензивност, спиране на тютюнопушенето, редукация на телесно тегло, избягване на алкохол).

Препоръчва се да има партньорство между лекаря и пациента и трябва да бъде уговорен индивидуален

план за грижа и след това пациентите и техните семейства обсъждат ползите и ограниченията на всяка възможност за лечение с интердисциплинарен екип, включващ кардиолози, медицински сестри и психолози. Успехът на лечението от гледна точка на пациента трябва да се оценява чрез рутинно събира-

не на информация за качеството на живот, симптомите, когнитивната функция и способността за работа и физическа активност по време на медицински посещения<sup>[1]</sup>. Важна част от лечението е предотвратяването на инсулт.

## Скрининг за предсърдно мъждене

За навременно откриване на ПМ се препоръчва редовен скрининг за ПМ при пациенти  $\geq 65$ -годишна възраст чрез измерване на пулс, последвано от ЕКГ. При пациенти с преходно нарушение на мозъчното кръвообращение (ПНМК) или исхемичен инсулт, скрининг за ПМ е препоръчителен чрез регистриране на ЕКГ запис, последван от непрекъснат ЕКГ мониторинг в продължение на най-малко 72 часа. При пациенти с инсулт, допълнителен ЕКГ мониторинг чрез Холтер-ЕКГ или имплантиран рекордер следва да бъдат обсъдени за документирани на тихо ПМ. Системен ЕКГ скрининг може да бъде обсъден за откриване на ПМ при пациенти на възраст >75 години или при пациенти с висок риск от инсулт<sup>[1,12]</sup>.

## Първична превенция на инсулт и кървене при пациенти с ПМ

За превенция на мозъчен инсулт при пациенти с ПМ се препоръчва приложение на витамин К антагонисти (ВКА) или невитамин К орални антикоагуланти (НОАК). Индикациите за приложението им се базира на



таблица 3

## НЕВИТАМИН К ОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНТИ (НОАК)

Проучване	ROCKET-AF	RE-LY	ARISTOTLE	ENGAGE-AF-TIMI48
Медикамент	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban
Бъбречна екскреция	35%	80%	25%	50%
Изключващ критерий за БЗ	CrCl <30 mL/min	CrCl <30 mL/min	Creatinin >2.5 mg/dL, CrCl <25 mL/min	CrCl <30 mL/min
Доза и гоза при бъбречно заболяване	20 mg гн. и 15 mg при CrCl 30-49 mL/min	2x110 mg и 2x150 mg	2x5 mg и 2x2.5 mg -Cr>133 μmol/L +≥80 г. или m.m. ≤60 kg	50 mg или 30 mg гн. CrCl <50 mL/min
Дневен прием	Еднократно гн.	Два пъти гн.	Два пъти гн.	Еднократно гн.
Регулация на големите хеморагии в сравнение с warfarin	Еднаква честота на големите хеморагии при rivaroxaban и warfarin	Регулация на големите хеморагии при CrC >80 mL/min и при 2 <sup>ме</sup> гози dabigatran	Регулация на големите хеморагии при apixaban	Не е ясно

точкова система на базата на клинични рискови фактори за исхемичен инсулт, преходно нарушение на мозъчното кръвообращение (ПНМК) и системен емболизъм при пациенти с ПМ (CHA2-DS2-VASc) (Табл. 1 и Табл. 2) и на модифицирана скала на EHRA за симптомите при болните с ПМ (Табл. 3)<sup>[1,12]</sup>.

CHA2DS2-VASc score се препоръчва за предиктор на риска от инсулт при пациенти с ПМ (IA); Скоровеите за риск от кръвене трябва да се имат предвид при пациенти с ПМ на лечение с орални антикоагуланти за идентифициране на модифицируемите рискови фактори за сериозно кръвене (IIaB); Биомаркери като hs-troponin и NT-proBNP може да се ползват за по-нататъшно прецизиране на риска от инсулт и кръвене при

пациентите с ПМ (IIbB).

Лечение с НОАК (Табл. 3) се препоръчва при болни с неклапно ПМ и CHA2DS2-VASc ≥2 за мъже и CHA2DS2-VASc ≥3 за жени<sup>[1]</sup>.

Vit. K антагонист (ВКА) са средство на избор при пациенти с умерена или тежка митрална стеноза или при болни с механична клапна протеза.

## Коригирuеми рискови фактори за кръвене при антикоагулирани пациенти с ПМ

Модифицируеми рискови фактори за кръвене са: хипертония (особено при

## Дисфункция на лявото предсърдие, свързано с бъдеща ДЕМЕНЦИЯ

Ново проучване съобщава за възможна корелация между дисфункцията на лявото предсърдие и бъдещото развитие на деменция. "Доколкото ни е известно, това е първото проучване, което разглежда връзката между дефинираната от ехокардиограма функция на лявото предсърдие и деменцията", казва водещият автор Уенди Уанг, Университет на Минесота. "Нашите резултати показват, че предсърдната миопатия може да сигнализира за повишен риск от развитие на деменция и лечението на това състояние може да бъде потенциално нов подход за предотвратяване на деменция".

Проучването е публикувано онлайн в JAMA на 22 март 2022 г. За изследването са оценени различни показатели за функцията и размера на лявото предсърдие върху двуизмерни ехокардиограми, взети като част от проучването ARIC през 2011-2013 г. Последващите случаи на деменция средно за 6 години са идентифицирани с помощта на лични оценки, кодове за хоспитализация и смъртни актове, също като част от проучването ARIC.

Изследователите посочват, че тъй като предсърдната миопатия е добре установен рисков фактор за предсърдно мъждене (ПМ), а то от своя страна е свързано с деменция, приносът на AF трябва да се отчете при оценката на връзката между предсърдната миопатия и деменцията. Настоящото проучване на Wang et al. "повдигна важни нови съображения в търсенето на нови причини за деменция. Този доклад дава надежда за нови начини за идентифициране на рисковите фактори за деменция, които потенциално могат да бъдат лечими преди деменцията се случи."

сАН >160 mmHg); лабилен INR или време в терапевтичния диапазон <60% при пациенти на ВКА; медикаменти, предразполагащи към кървене, като антиагреганти и НСПВС; алкохолен ексцес ( $\geq 8$  пътиета/седмично).

*Потенциално коригиреми и некоригиреми рискови фактори за кървене* при антикоагулирани пациенти с ПМ са: анемия; компроментирана чернодробна функция; компроментирана бъбречна функция; редуциран брой тромбоцити или функция.

*Немодифицируеми рискови фактори за кървене са:* възраст; анамнеза за голямо кървене; преживян инсулт; диализно болни или бъбречна трансплантация; чернодробна цироза; неоплазма; генетични фактори.

Биомаркер базирани рискови фактори за кървене: HS-Troponin; Growth Factor-15; серумен креатинин/изчислен CrCl.

## Превенция на инсулт при пациенти с предсърдно мъждене

Традиционно, пациентите с ПМ се разделят на такива с "клапно" и "неклапно" ПМ. Въпреки че се използват малко по-различни дефиниции, клапното ПМ се отнася главно за пациенти с ПМ, които имат ревматичен клапен порок (предимно митрална стеноза) или механични клапни протези. В действителност, докато ПМ предполага допълнителен риск за тромбоемболизъм при пациентите със стеноза на митралната клапа, няма ясни доказателства, че другите клапни заболявания, включи-

телно митрална регургитация или аортна клапа болест, трябва да се вземат предвид при избора на антикоагулант или при оценка на риска за инсулт при ПМ. Поради това, препоръките на ESC от 2016 г. заменят историческия термин "неклапно" ПМ с цитиране на конкретните подлежащи състояния<sup>[12]</sup>.

Според препоръките на ESC<sup>[1,12]</sup> орална антикоагулантна терапия за превенция на тромбоемболизъм се препоръчва за всички мъже пациенти с ПМ и CHA2DS2-VASc score-2 или повече и за всички жени пациенти с ПМ и CHA2DS2-VASc score-3 или повече (I A); Орална антикоагулантна терапия за превенция на тромбоемболизъм трябва да се обсъди при мъже пациенти с ПМ и CHA2DS2-VASc score-1 и при жени пациенти с ПМ и CHA2DS2-VASc score-2, като се вземат предвид индивидуалните характеристики и предпочитанията на пациента (IIa B); ВКА терапия (INR 2.0–3.0 или по-високо) се препоръчва за превенция на инсулт при пациенти с ПМ и умерена към тежка митрална стеноза и механична клапна протеза (I B). Когато пациент с ПМ е показан за лечение с орален антикоагулант, NOAC (не-витамин К-антагонист орални антикоагулант – аrixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) се препоръчват с предпочитание пред ВКА (IA). Когато пациентите се лекуват с ВКА, TTR трябва да бъде колкото възможно високи и тясно мониторирани. Пациенти с ПМ, които вече са на лечение с ВКА, може да се обсъдят за преминаване на лечение с НОАК, ако TTR не е добре контролирано въпреки доброто придържане или ако предпочитат пациентът, без да има противопоказания за НОАК (например клапна протеза). За оценка на риска от кървене трябва да се използва риск

скорът за идентифициране на немодифицируемите РФ за кървене и модифицируемите РФ и пациентите с висок риск от кървене да бъдат проследявани по-стриктно. ■

### книгопис:

1. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Hindricks G., T. Potpara, N. Dagres, et al. Eur Heart J, 2021; 42: 15, 373–498.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, et al.; Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016; 37:2129–2200.
3. Sharma AK, Mansour M, Ruskin JM, Heist EK. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure. Review Article. The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management, 2 (2011), 253-262.
4. Anderson JL, Allen Maycock CA, Lappe DL, et al. Frequency of elevation of C-reactive protein in atrial fibrillation. Am J Cardiol 2004; 94(10):1255–1259
5. Deursen VM, Urso R, Laroche C, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. Eur J Heart Fail. 2014;16:103–11.
6. Lund LH, Mancini D: Heart failure in women. Med Clin North Am 2004; 88:1321–1345.
7. Marcucci R, Betti I, Cecchi E, et al. Hyperhomocysteinemia and vitamin B6 deficiency: new risk markers for nonvalvular atrial fibrillation? Am Heart J 2004; 148(3):456–461.
8. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med 1994; 331(19):1249–1252.
9. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, et al. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. Circulation 2006;114:18–25.
10. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. Eur Heart J 2005;26:1303–1308.
11. Sharma AK, Xin Zhao, B.G.Hammil et al. Patients Hospitalized for Heart Failure: Insights From the Get With The Guidelines-Heart Failure Registry. Critical Heart Failure. 2018 Jun;11(6):e004646.
12. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO).